

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



RELACION ENTRE LINFOCITOSIS ATIPICA Y NIVELES  
DE INMUNOGLOBULINAS SERICAS

IVAN RICARDO ARGUETA PINTO

MAYO 1978

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| Introducción .....                                       | 1  |
| Características Generales del Linfocito .....            | 3  |
| Poblaciones de Linfocitos, su origen y significado ..... | 5  |
| La respuesta inmunológica .....                          | 9  |
| Linfocitosis Antípica Definición y Clasificación .....   | 11 |
| Hipótesis .....  | 13 |
| Materiales y Métodos .....                               | 15 |
| Resultados .....   | 17 |
| Discusión .....  | 23 |
| Conclusiones .....                                       | 25 |
| Recomendaciones .....                                    | 27 |

## INTRODUCCION

Uno de los aspectos de nuestra patología que ha experimentado un notable incremento en los últimos años corresponde al campo de la hematología, como consecuencia, la frecuencia con la que nos encontramos manejando estos problemas también ha aumentado. La biometría hemática es y ha sido uno de los exámenes de gabinete tradicionales y de gran ayuda en el manejo de múltiples problemas clínicos.

Llamándonos la atención que no rara vez dentro de la fórmula diferencial se informa la presencia de "linfocitos atípicos", cuya interpretación es controversial. Interesados en el significado de ellos, sospechamos la posibilidad de que estos cambios morfológicos fueran la manifestación de la llamada "Transformación Blástica", pues en algunos casos simulan un aspecto plasmacitoideo, por lo que decidimos realizar la presente investigación, con la que deseamos colaborar en el conocimiento de nuestra patología

Planteándonos la siguiente hipótesis: La Linfocitosis atípica está relacionada con niveles elevados de inmunoglobulinas.

## CARACTERISTICAS GENERALES DEL LINFOCITO

Hasta la última década no se conocía bien el papel de los linfocitos y considerando su aspecto morfológico se pensaba que prácticamente no tenían ninguna función, que eran productos terminales que por alguna razón desconocida tendían a salirse de la circulación y acumularse en los sitios de inflamación crónica. En los últimos años la situación ha cambiado enormemente, al demostrarse que el linfocito es la célula clave que interviene en los procesos inmunológicos. Ehrlich, Chase y otros autores demostraron el papel de los linfocitos en las reacciones inmunológicas y Nowell descartó la idea de que los linfocitos pequeños eran células terminales incapaces de tener función alguna. (16,17)

Los linfocitos son parte de los leucocitos no granulados, son los que se encuentran en mayor número después de los neutrófilos; en un frote de sangre periférica normal representan del 20 a 50 o/o de los leucocitos dependiendo de la edad. De acuerdo a su tamaño se han descrito hasta cinco tipos, de pequeños a grandes, siendo esta una clasificación arbitraria y sin ningún significado clínico sino únicamente morfológico. El linfocito que comúnmente se observa en la sangre periférica es una célula pequeña (10 mm). Con la coloración de Wirght el núcleo se tiñe fuertemente de azul violáceo y está compuesto de agregados densos de cromatina, su margen claramente definido usualmente es redondo pero puede ser ligeramente indentado, colocado excéntricamente. Con técnicas corrientes no es posible ver sus nucleolos. El citoplasma generalmente es muy escaso formando un anillo alrededor del núcleo, se tiñe de azul pálido y no presenta gránulos, aunque ocasionalmente se pueden encontrar abundantes y con gránulos azurofilos. (16, 17).

Los linfocitos son células que tienen movimientos rápidos, adoptando para ello la forma de una raqueta de tenis, con un extremo redondo en donde se encuentra el núcleo y otro a manera de cola formado por el citoplasma extendido, en este se ha descrito una estructura llamada el "Uropod" que es una fracción de citoplasma que parece tener terminaciones sensibles y servir como punto de unión en interacciones entre linfocitos o linfocito Macrófago. (16, 17; 19).

Tal vez uno de los hallazgos más notables del linfocito es que con microscopio electrónico se ha demostrado que el citoplasma carece sorprendentemente de "organellas" encontrándose únicamente escaso retículo endoplásmico no organizado y lisosomas ocasionales. (12, 14, 16, 17)

## POBLACIONES DE LINFOCITOS, SU ORIGEN Y SIGNIFICADO

### Desarrollo del Sistema Inmunológico

El estudio de problemas de deficiencias inmunológicas llevó al descubrimiento de la existencia de subpoblaciones dentro de los linfocitos así, se encontraron pacientes que tenían linfocitos pequeños normales pero carecían de células plasmáticas y anticuerpos (agammaglobulinemia de Burton); y por otro lado se encontraron pacientes con células plasmáticas e inmunoglobulinas, pero sus linfocitos y reacciones de rechazo a injertos permanecían normales, luego al inyectarles extractos de Bursa o reimplantarles este tejido recuperaban parcialmente sus inmunoglobulinas y células plasmáticas. (17).

Por otro lado pájaros timectomizados, pero con Bursa intacta demostraban una marcada disminución de sus linfocitos pequeños, perdiendo reacciones tardías como los rechazos a injertos, por el contrario las células plasmáticas y anticuerpos permanecían normales. (11, 13, 17; 18)

En base de estas y otras observaciones Good y colaboradores propusieron el siguiente esquema de desarrollo del sistema inmunitario: "Existen células madres multipotenciales localizadas en el saco vitelino, la médula ósea o el hígado fetal, estas células pueden dar origen a cualquier serie celular, es así que se dividen en células madre unipotenciales dependiendo del epitelio con el cual entran en contacto" (17) Entre estas células madre unipotenciales encontramos el Prolinfocito, el cual da origen a dos poblaciones celulares, una de células que migran al Timo y otra de células que migran a la Bursa o sus equivalentes en mamíferos: tejido linfoide intestinal y médula

Es así como encontramos dos poblaciones diferentes: Los linfocitos "T" o timodependientes, son los que migraron al timo y que luego además de él se localizan en las áreas paracorticales de los nódulos linfáticos del brazo y ganglios linfáticos, se les ha reconocido como los mediadores de la inmunidad celular o tardía, representan el mayor porcentaje de linfocitos circulantes (75 o/o) y el mayor de linfocitos pequeños (80 o/o), liberan mediadores no preformados como el Factor quimiotáctico y el Factor inhibidor de la migración. Pueden ser identificados por su antígeno y la capacidad para formar rosetas con los glóbulos rojos de carnero. (11, 12, 13, 17, 18)

Características de Linfocitos T y B.

|                                  | Linfocitos "T"                      | Linfocitos "B"                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Origen                           | Médula Osea con influencia tímica   | Médula Osea                        |
| Vida Media                       | Larga: meses-años                   | Corta: días                        |
| Tipo de Circulación              | Principalmente recirculación        | No recirculación                   |
| Localización Ganglios Linfáticos | Perifolicular, corteza              | Centros Germinales Subcapsulares   |
| Bazo                             | Periarteriolas                      | Pulpa roja                         |
| Receptores                       | Eritrocitos de Carnero<br>Mitógenos | Inmunoglobulinas Fc<br>Complemento |
| Funciones                        | Inmunidad Celular                   | Síntesis de Anticuerpos            |

Wintrobe, Clinical Hematology (17).

## A RESPUESTA INMUNEOLÓGICA

Los estudios mencionados reflejan la heterogenicidad del sistema linfático, a la par de ello se ha reconocido que cada uno de estos tipos celulares tiene una función específica y que la iniciación de una respuesta inmune depende de interacciones celulares. (19).

De esta manera encontramos que para respuestas de inmunidad humoral se requiere que los antígenos sean procesados por macrófagos y linfocitos T; aunque no están bien aclaradas estas acciones, se ha encontrado que para que algunos antígenos inicien una reacción humoral se necesita la participación de linfocitos T de ayuda y de macrófagos que preparen estos antígenos. El mecanismo propuesto sugiere que el antígeno reacciona primero con un grupo especial de linfocitos T, los linfocitos de ayuda, que tienen IgM monomérica en su membrana la cual capta los antígenos, luego es liberada para ser atrapada por receptores específicos de los macrófagos, quienes la exponen adecuadamente a los linfocitos B que al ser estimulados inician una reacción de cascada dividiéndose en dos células que proliferan hasta formar células plasmáticas que secretan anticuerpos específicos contra dicho antígeno, a esto se le ha llamado transformación blástica de los linfocitos. (17, 18; 19)

En las reacciones de inmunidad celular se propone que las moléculas son procesadas por los macrófagos para exponer los determinantes antigénicos, una vez expuestos son liberados para reaccionar con las inmunoglobulinas de membrana de los linfocitos T que se dividen dando origen a una célula de memoria, que queda en reserva, y a una célula efectora que inicia la reacción. (11; 13; 17, 18; 19)

## LINFOCITOSIS ATIPICA DEFINICION Y CLASIFICACION

En diferentes circunstancias, en especial en algunas enfermedades infecciosas como la mononucleosis y la hepatitis, se han observado algunos cambios morfológicos en los linfocitos, que consisten en pérdida de la relación núcleo-citoplasma, cambios de la coloración de este último y en la configuración del núcleo, ellos fueron descritos por Turk en 1907 y luego los trabajos clásicos de Downey y Mckinlay en 1923. Su significado fisiológico aún no ha sido completamente aclarado y se les ha relacionado con una gran variedad de procesos mal definidos, infecciosos (virales y bacterianos) y autoinmunes. (0, 12, 14).

Normalmente cierto porcentaje de las células mononucleares son linfocitos atípicos (7.5 o/o aproximadamente), entenderemos como linfocitosis atípica un porcentaje mayor del 12 o/o en un recuento de 100 mononucleados, lo que equivale aproximadamente a 2 o/o de una fórmula corriente. (0)

Por las diferentes alteraciones que pueden presentar en su morfología los linfocitos es fácil suponer que deben existir varios tipos diferentes de linfocitos atípicos, lo que hace necesaria una clasificación, la nuestra es una adaptación de la publicada por Wood y Frenkel en la revista American Journal of Medicine vol 42, 1967. (0).

Encontrando cinco tipos diferentes:

Tipo A: Linfocitos grandes con pérdida de la relación núcleo-citoplasma, el núcleo generalmente es oval o redondo y el citoplasma claro.

Tipo B: Linfocito con pérdida de la relación núcleo-citoplasma, núcleo excéntrico, citoplasma basófico, lo que le da apariencia "plasmacitoidea".

Tipo C: Linfocito con pérdida de la relación núcleo-citoplasma, citoplasma vacuolado y/o gránulos azurófilos, que puede ser "mellado" por los eritrocitos vecinos.

Tipo D: Linfocito con pérdida de la relación núcleo-citoplasma y alteraciones morfológicas del núcleo pudiendo ser arriñonado, hendido, irregular y estar colocado central o excéntricamente. Puede tener alteraciones citoplasmáticas como los tipos B y C.

Tipo E: Linfocito que puede corresponder a los normales medianos, el núcleo es redondo, poco condensado (cromatina dispersa), el citoplasma es escaso y claro, su principal característica es la presencia de nucleolos.

## HIPOTESIS

"La linfocitosis atípica está asociada a niveles elevados de inmunoglobulinas".

## MATERIALES Y METODOS

La biometría hemática fue el parámetro base para la selección de pacientes, siendo requisito que presentaran 2 o/o o más de linfocitos atípicos en la fórmula diferencial.

El grupo muestra estuvo formado por 14 pacientes de 0 a 12 años en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. A cada uno de estos pacientes se le llenó una hoja de recolección de datos y se les tomó muestra para frotos periféricos y determinación de inmunoglobulinas séricas. Los frotos periféricos fueron teñidos con colorante de Wright y fueron contados por dos personas diferentes, aceptando un margen de error de - 5 o/o.

Para la determinación de inmunoglobulinas se usó el método de inmunodifusión radial cuantitativa (Mansini), con un Pool de control formado con un número igual de pacientes de las mismas edades, que llenaban el requisito de estar sanos y no tener más del 2 o/o de linfocitos atípicos en la fórmula diferencial de la hematología.

Para análisis de relación se utilizó el coeficiente de correlación de los mínimos cuadrados; y la T de Student.

## RESULTADOS

La muestra de 14 pacientes estuvo compuesta por 12 del sexo masculino y 2 del sexo femenino (proporción 6:1) 9 menores de un año y 5 mayores del año.

La relación entre la linfocitosis atípica y las diferentes inmunoglobulinas estudiadas (IgA, IgG, IgM) fue analizada por el método de correlación de los mínimos cuadrados, los resultados obtenidos corresponden a coeficientes de correlación no significativos (IgA:  $r$  0.2; IgG:  $r$  0.29; IgM 0.09) ver tablas.

La comparación entre las concentraciones de inmunoglobulinas de los controles y el grupo de muestra, se analizó por el método de T de Student, encontrándose valores no significativos por IgA ( $p = 0.6$ ) e IgG ( $p = 0.2$ ), pero si encontramos una diferencia significativa estadísticamente en IgM  $p = 0.01$ . Ver Tablas.

TABLA 1: RELACION ENTRE IgA Y LINFOCITOSIS ATIPICA

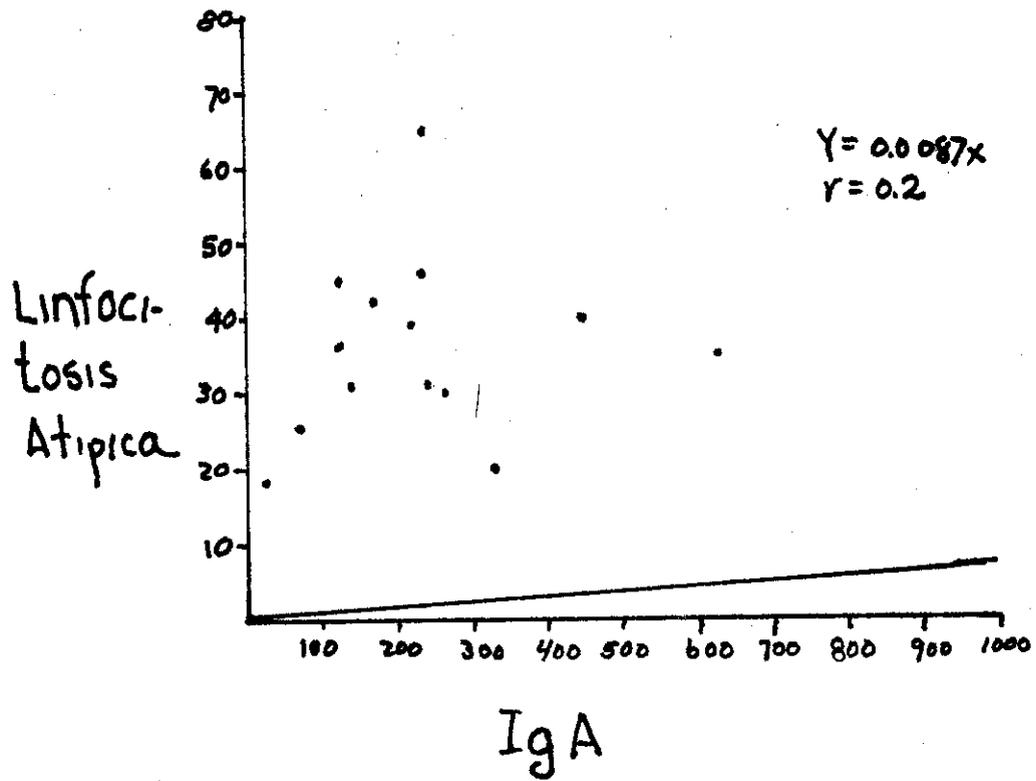


TABLA 2: RELACION ENTRE IgM Y LINFOCITOSIS ATIPICA

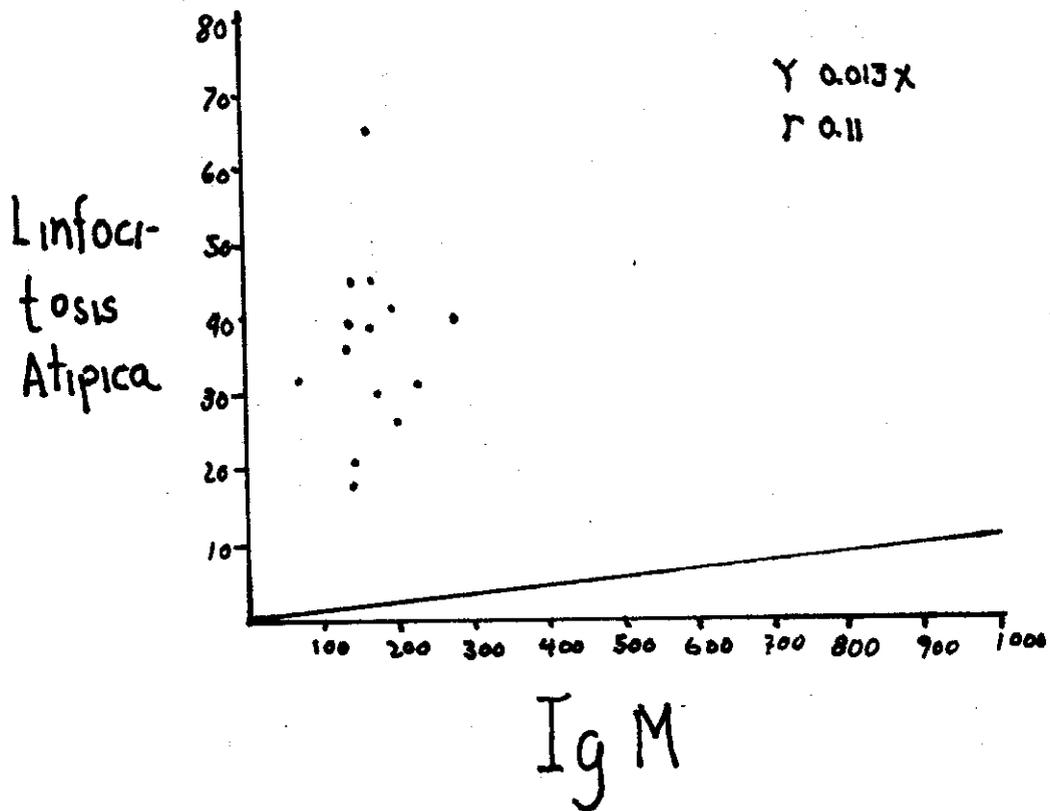
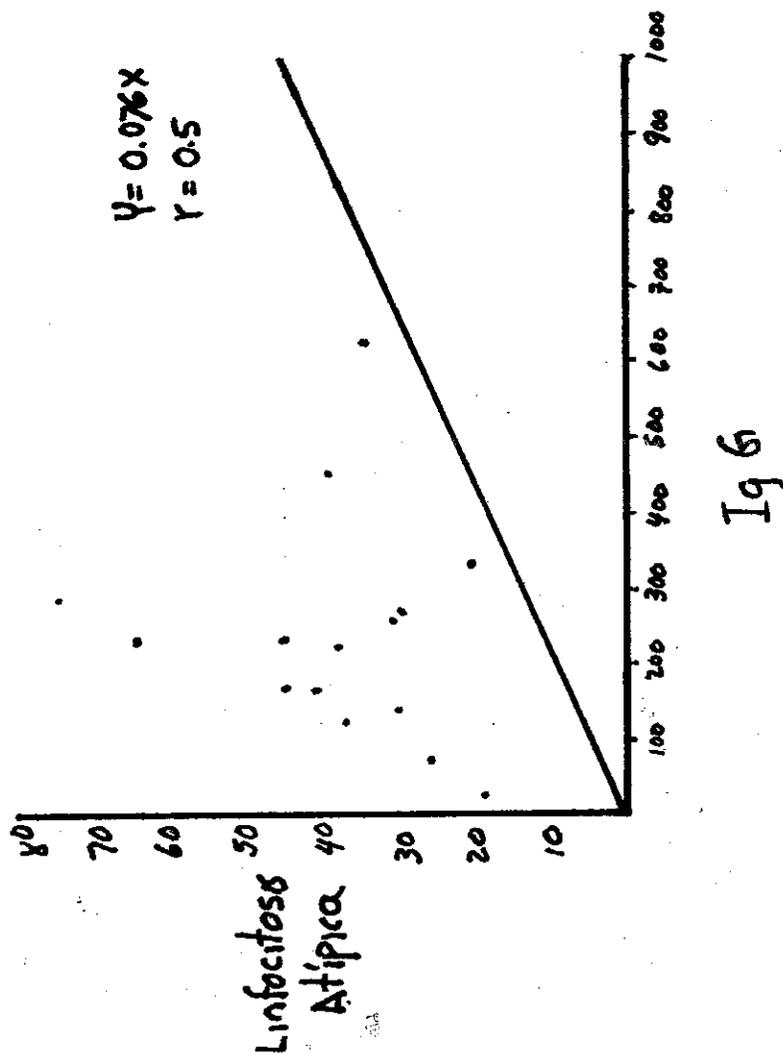


TABLA 3 : RELACION ENTRE IgG K LINFOCITOSIS ATÍPICA



RESULTADO DE LA CONCENTRACION DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON LINFOCITOSIS ATÍPICA

| Número | IgA    | IgG    | IgM    |
|--------|--------|--------|--------|
| 1      | 167    | 162    | 190    |
| 2      | 218    | 101    | 172    |
| 3      | 458    | 246    | 274    |
| 4      | 233    | 132    | 162    |
| 5      | 272    | 212    | 184    |
| 6      | 270    | 92     | 86     |
| 7      | 628    | 220    | 138    |
| 8      | 20     | 162    | 142    |
| 9      | 74     | 132    | 200    |
| 10     | 146    | 146    | 226    |
| 11     | 230    | 246    | 152    |
| 12     | 338    | 234    | 140    |
| 13     | 116    | 198    | 166    |
| 14     | 120    | 90     | 148    |
| Pool   | 208±30 | 193±10 | 123±12 |

Análisis de la concentración de inmunoglobulinas en el grupo de muestra comparada contra el Pool de control por el método de "T" de Student.

|      | X   | D.S    | X*  | D.X.* | "T"   | P.   | Significancia |
|------|-----|--------|-----|-------|-------|------|---------------|
| IgA: | 235 | 161.73 | 208 | 30    | 0.594 | 0.6  | N.S.          |
| IgG: | 169 | 54.04  | 193 | 10    | 1.58  | 0.2  | N.S.          |
| IgM: | 170 | 49.48  | 123 | 12    | 3.34  | 0.01 | E.S.          |

X, D.S.: Promedio y desviación estandar muestra  
X\*, D.S.\*: Promedio y desviación estandar pool control.  
NS: No significativo  
ES: Estadísticamente significativo

## DISCUSION

En la literatura revisada los estudios a cerca de los linfocitos atípicos se han realizado en pacientes con mononucleosis infecciosa en la mayoría de los casos, dado el gran interés que el virus de Epstein-Barr ha despertado por su potencial encogénico. (1,2).

Las investigaciones publicadas por diferentes autores concuerdan en el origen de los linfocitos atípicos a partir de células T, hecho que ha sido demostrado de diversas formas tales como su capacidad de formar rosetas con eritrocitos de carnero, análisis de la energía durante la mononucleosis infecciosa y combinación de formación de rosetas y detección de inmunoglobulinas de superficie. (1, 2, 3).

Esto llamó la atención, pues en otro tipo de estudios se sospechaba que el virus de Epstein-Barr fuera linfocito B trófico y se han aislado series celulares infectadas con este virus que degeneran en poblaciones "linfoblastoides" con crecimiento encogénico potencial. (1, 2, 3). Un estudio reciente de Tocchi y Felici publicado en el New England Journal of Medicine (9) analiza el porcentaje de células circulantes infectadas por el virus, encontrando que la mayoría de ellas aparecen con el inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y constituyen un porcentaje muy bajo de los leucocitos circulantes (0,05 o/o) no forman parte de los linfocitos atípicos.

Con estos datos, la investigación se orientó hacia la posibilidad del papel inmunológico de los linfocitos atípicos, postulándolos como un mecanismo de defensa para controlar el posible crecimiento desorganizado de las poblaciones "linfoblastoides" de células B infectadas (linfocitos atípicos T anti linfocitos B infectados o Linfoblastoides) (3, 7, 10).

Esta hipótesis es atractiva y ha sido reforzada por otros trabajos que han aportado datos sobre el papel de los linfocitos en la respuesta inmunológica hacia tumores (8, 10) sin embargo que no ha sido posible comprobarla.

Nuestra muestra es muy pequeña como para tener conclusiones generales, pero se trata de un estudio diferente pues no fue hecho en pacientes con mononucleosis infecciosa; nuestros datos están de acuerdo con los reportados por otros autores, ya que la falta de relación entre los niveles de inmunoglobulinas séricas y la linfocitosis atípica es un dato más que apoya el probable origen T de los linfocitos atípicos.

Un dato difícil de interpretar es la gran diferencia en la concentración de IgM de los pacientes "muestra" y los controles, una posibilidad para este hallazgo es que la mayoría de nuestros casos (11 = 78 o/o) tenían problemas infecciosos tipo enterocolitis y bronconeumonía, los tres restantes fueron un caso de Enfermedad de Hodking, una histiocitosis X (Letterer Siwe) y una púrpura trombocitopénica, curiosamente los tres tenían IgM muy elevada.

La elevación de la IgM circulante ha sido descrita en pacientes con mononucleosis infecciosa subclínica la cual no fue adecuadamente descartada en nuestra muestra. (20).

La presencia de IgM elevada en los casos de enfermedades no infecciosas de nuestra muestra no fue bien estudiada pero llama mucho la atención dada la posible etiología inmunológica que se le atribuye a algunos de estos procesos como las púrpuras trombocitopénicas (18), y considero amerita mejores estudios.

## CONCLUSIONES

1. La linfocitosis atípica no se relaciona con niveles elevados de inmunoglobulinas séricas, con lo que se rechaza la hipótesis planteada.

2. Los linfocitos atípicos son células T, que representan probablemente algún tipo de inmunidad celular activada.

3. La presencia de linfocitos atípicos nos debe obligar a descartar la posibilidad principalmente de mononucleosis infecciosa. Hepatitis viral y enfermedad de inclusión citomegálica.

## RECOMENDACIONES

1. La presencia de linfocitos atípicos en porcentaje significativo, más del 2 o/o del diferencial normal, es muy sugestiva de problemas virales.
  
2. En procesos agudos de etiología no determinada, la presencia de linfocitosis atípica en la biometría hemática corriente, deben ser reevaluados con un examen de Frote Periférico, para su comprobación y adecuada correlación clínica.

## BIBLIOGRAFIA

0. Wood F, Frenkel E.: The Atypical Lymphocyte: American Journal of Medicine vol 42: 923-936; June 1967.
1. Sheldon, Papamichail, et. al. Thymic origin of atypical lymphoid cells in infectious mononucleosis: Lancet: vol 1 (7813): 1153-1155: May 1973.
2. Mangi R, Niederman, et. al.; Depression of cell mediated immunity during acute infectious mononucleosis; New England Journal: 291 (22): 1149-1153: Nov 1974.
3. Pattengale P, Smith R.; Atypical lymphocytes in acute infectious mononucleosis; New England Journal 291 (22): 1154-1156: Nov 1974.
4. Franklin E, Some Impacts of clinical Investigation on Immunology; New England Journal 294 (10): 531-537: March 1976
5. Dannenber A: Macrophages in inflammation and infection; New England Journal: 293 (10): 489-493: September 1975.
6. Tong M, Wallace A, et. al.: Lymphocyte stimulation in hepatitis B infections: New England Journal 293 (7) 318-324: August 1975.
7. Royston I, Sullivan J, et. al.: Immunity to E-B virus transformed lymphoblastoid cells in infectious mononucleosis; New England Journal 293 (23) 1159-1163: Dec. 1975

8. Allison, Ferluga; How Lymphocytes kill tumor cells; New England Journal: 295 (3): 165-167: July 1976.
9. Rocci G, Felici A: Titration of Epstein-Barr virus infected cells in mononucleosis; New England Journal 296 (3): 132-134: Jan 1977.
10. Shimbo T, et. al.; Increase of helper T cells in infectious mononucleosis; New England Journal 296 (5): 282: Feb. 1977.
11. Miller, J; Papel del Timo en el sistema inmunitario; Rassegna: 3; 1973.
12. Rapaport, S.I.; Introducción a la hematología: Ediciones Salvat, Primera Edición 1974.
13. Vaughan and McKay; Nelson Textbook of Pediatrics; Saunders, Décima edición en Ingles, 1975.
14. Todd, Sanford; Diagnóstico Clínico por el Laboratorio; Ediciones Salvat, Primera Edición 1972.
15. Papamichail, Sheldon, Hollow; T and B cell subpopulations in infectious mononucleosis; Clin. Exp. Immunol. (18); 1-11; 1974.
16. Ham; Tratado de Histología, Editorial Interamericana Sexta Edición.
17. Wintrobe MM; Clinical Hematology; Philadelphia: Lea & Febiger, Septima Edición 1974.

18. Harrison: Principles of Internal Medicina; McGraw Hill Octava Edición en Inglés 1977.
19. Bowlands, D.; Daniele, R.: Surface Receptors in the immune response; New England Journal 293 (1); 26-33 July 1975.
20. Grose C.; et. al.; Primary Epstein-Barr virus infections in acute neurologic diseases; New England Journal: 292 (8); 392-395; Feb. 1975.

**Br. Iván Ricardo Argueta Pinto**

**Dra. Flora Anguiano**  
**Asesora**

**Dr. Alfonso Morales**  
**Revisor**

**Dr. Julio de León**  
**Director Fase III**

**Dr. Alcides Castillo**  
**Secretario**

**Dr. Rolando Castillo M.**  
**Decano**